

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К АЛЛЕРГЕНАМ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ У ДЕТЕЙ. ЧАСТЬ 2

ЗАВОДНИК Л.Б.¹, ХОХА Р.Н.², ХОХА А.М.³

¹Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, г. Гродно, Республика Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

³Гродненский государственный аграрный университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 7-19.

SENSIBILIZATION TO THE ALLERGENS OF DOMESTIC DUST MITES IN CHILDREN. PART 2

ZAVODNIK L.B.¹, KHOKHA R.N.², KHOKHA A.M.³

¹Grodno State University named after Yanka Kupala, Grodno, Republic of Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

³Grodno State Agrarian University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):7-19.

Резюме.

Исследования последних лет указывают на то, что у пациентов с atopическим фенотипом полиморфизмы некоторых генов могут оказывать влияние на уровень чувствительности к аллергенам клеща домашней пыли и повышать риск сенсибилизации к пылевым клещам. Клещи домашней пыли являются одним из наиболее важных факторов окружающей среды, воздействие при контакте с которым может проявляться симптомами бронхиальной астмы или аллергического ринита. Воздействие клещей также может вызывать системные реакции. Описана анафилаксия, связанная с приемом пищи, загрязненной клещами, имеющая название пищевая клещевая анафилаксия (Oral Mite Anaphylaxis; OMA; Pancake Syndrome). В последнее время в литературе дискутируется вопрос о роли клещей домашней пыли в развитии atopического дерматита и как новом триггере окружающей среды, играющем роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. В контроле аллергических заболеваний, вызванных аллергией к клещу домашней пыли, важная роль отводится проведению мероприятий по уменьшению воздействия клещей, эффективность которых изучена и доказана многочисленными исследованиями. В настоящее время получены убедительные доказательства краткосрочного эффекта проведения АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом, вызванным клещевой сенсибилизацией, в то же время достаточных доказательств долгосрочной эффективности (риск развития БА) данного метода лечения получено не было.

В части 2 статьи изложены последние достижения в изучении роли аллергенов клещей домашней пыли в формировании аллергических заболеваний, включая улучшенные диагностические и иммунотерапевтические методы лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: клещи домашней пыли, гены, клинические проявления, аллерген-специфическая иммунотерапия.

Abstract.

Recent studies indicate that in patients with atopic phenotype, polymorphisms of some genes can influence the level of sensitivity to house dust mite allergens and increase the risk of sensitization to dust mites. House dust mites are one of the most important environmental factors, exposure to which may result in symptoms of bronchial asthma or allergic rhinitis. The impact of ticks can also cause systemic reactions. Anaphylaxis associated with eating food contaminated with mites has been described, which is called food tick anaphylaxis (Oral Mite Anaphylaxis; OMA; Pancake Syndrome). Recently, the literature has discussed the role of house dust mites in the development of atopic dermatitis and as a new environmental trigger playing a role in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. In the control of allergic diseases caused by allergy to house dust mite, an important role is assigned to the implementation of measures aimed at reducing the exposure to ticks, the effectiveness of which has been studied and proved by numerous investigations. Nowadays, there is convincing

evidence of a short-term effect of ASIT in patients with allergic rhinitis caused by tick-born sensitization, at the same time, sufficient evidence of long-term efficacy (risk of developing bronchial asthma) of this treatment method has not been obtained. Chapter 2 of the article outlines recent advances in studying the role of house dust mite allergens in allergic disease development, including improved diagnostic and immunotherapeutic modalities used for these diseases treatment. *Key words: house dust mites, genes, clinical manifestations, allergen-specific immunotherapy.*

Роль сенсibilизации к клещу домашней пыли в формировании атопии

При исследовании сенсibilизации у детей в 6 месяцев, на первом и втором годах жизни и в возрасте 12 лет было установлено, что по сравнению с другими аэроаллергенами сенсibilизация к клещу домашней пыли (КДП) появляется в очень раннем возрасте, с возрастом происходит расширение молекулярного спектра сенсibilизации [1]. Авторами [2] были проанализированы паттерны эволюции IgE-ответа к 12 молекулам *D. pteronyssinus* с рождения до старшего возраста (n=722). IgE-сенсibilизация начиналась с молекул группы А (Der p 2, Der p 1 и Der p 23, распространенность >40%), после чего последовательно расширялась до молекул группы В (Der p 5, Der p 7, Der p 4 и Der p 21, распространенность 15-30%) и Der p 11, Der p 14 и Der p 15, Der p 18 (молекулы группы С, распространенность <10%). Когортное исследование по прогнозированию риска аллергии (PATCH), проведенное в Тайване (дети наблюдались с периода новорожденности), показало, что в возрасте 1,5-2 лет к *D. pteronyssinus* были сенсibilизированы 28,0% детей (расценивалось как ранняя сенсibilизация). Дети с ранней сенсibilизацией в возрасте 7 лет имели более высокий риск развития астмы (OR=13,4 (95% ДИ: 1,2-153,0); p=0,037), аллергического ринита (АР) (OR=10,2 (95% ДИ: 2,1-49,6); p=0,004) и атопического дерматита (АД) (OR=38,5 (95% ДИ: 2,1-696,4); p=0,014) [3]. Представляет интерес популяционное исследование PARIS (n=3840 новорожденных), проведенное Gabet et al. [4], в котором состояние здоровья оценивалось у 1080 детей. К 8-9-летнему возрасту 34,5% детей оказались сенсibilизированы к 1 аллергену, 19,8% полисенсibilизированы, наиболее распространенная сенсibilизация связана с КДП (19,9%). Дети с ранней сенсibilизацией к КДП к 8-9 годам (9,0%) имели высокий риск развития астмы с АР или без ринита (OR=10,46 (95% ДИ: 4,40-24,88); p<0,001), АР (OR=9,44 (95% ДИ: 9,15-41,30); p<0,001), АД (OR=2,42 (95% ДИ: 1,10-5,31); p=0,027).

Условия формирования сенсibilизации

Факт экспозиции аллергена – одно из важнейших условий формирования сенсibilизации. Частота обнаружения КДП в квартирах больных аллергией в среднем составляет 87% (Пухлик С.М. и соавт., 2013). Акарологическое исследование домашней пыли, проведенное Нестеровой А.В. и соавт. (2012), показало более высокую частоту обнаружения клещей *Dermatophagoides* в квартирах, где проживали больные дети по сравнению с квартирами здоровых – при круглогодичном аллергическом рините (КАР) в 2,3 раза, при КАР в сочетании с атопической бронхиальной астмой (БА) в 2,9 раза. Разница была и в количественном содержании клещей в 1 г пыли в квартирах больных и здоровых детей – в 2,83 раза больше в квартирах, где проживали дети с КАР, и в 4,4 раза больше в квартирах, где проживали дети с КАР в сочетании с атопической БА. В Республике Беларусь при акарологическом обследовании 126 квартир, проведенном Доценко Э.А. и соавт. (1997), КДП были обнаружены в 57,9±4,39% случаев, причем у больных АЗ средние показатели клещевого загрязнения жилищ оказались в два раза выше (203,7±54,42 экз. / 1 г пыли), чем у здоровых людей (78,3±23,84 экз. / 1 г пыли; p<0,001). Tovey E.R. et al. [5] установили, что самая высокая частота сенсibilизации отмечается при уровне аллергена КДП от 3,5 до 23,4 мкг / г пыли. Безопасным уровнем считается содержание аллергена до 2 мкг / г пыли. У пациентов с генетической предрасположенностью к атопии прослеживается прямая корреляция между плотностью клещей и развитием к ним сенсibilизации: риск сенсibilизации формируется при численности клещей 100 экз. / г пыли (эквивалентно 2 мкг / г пыли аллергена Der p 1), при численности клещей 500 экз. / г пыли (эквивалентно 10 мкг / г пыли Der p 1) сенсibilизация формировалась у 50% детей, а к 11-летнему возрасту БА развивалась в 5 раз чаще, чем в контрольной группе. Dick et al. [6] опубликовали систематический обзор, в котором представлены противоречивые данные, касающиеся воздействия КДП и риска развития

астмы. По результатам исследований одних авторов увеличение концентрации КДП ≥ 10 мкг / г пыли в раннем возрасте в 3 раза повышало риск развития астмы в 7 лет, по результатам других авторов такой зависимости получено не было. Casas L. et al. [7] определили концентрацию аллергенов КДП в пыли в спальнях детей в раннем возрасте (образцы пыли анализировали на содержание Der p 1 и Der f 1), оценили связь концентрации аллергена с сенсibilизацией к КДП, одышкой и астмой у детей в школьном возрасте в 5 географически распространенных европейских когортах (n=4334 ребенка) из INMA-Menorca (Испания), BAMSE (Швеция), LISApplus и MAS (Германия) и PIAMA-NHS (Нидерланды) и пришли к выводу, что концентрации аллергенов КДП варьируют в зависимости от регионов, а воздействие в раннем возрасте играет роль в развитии аллергической сенсibilизации, но не в развитии респираторной аллергии. Средние концентрации аллергена были самыми высокими в INMA-Menorca (Der p 1=3,3 мкг / г) и LISApplus (Der f 1=2,1 мкг / г) и самыми низкими в BAMSE (Der p 1=0,1 мкг / г, Der f 1=0,3 мкг / г). Умеренные и высокие концентрации КДП были достоверно ($p < 0,05$) связаны с более высокой распространенностью сенсibilизации к КДП, но связи с респираторными симптомами обнаружено не было.

Генетические факторы, контролирующие IgE-ответы на аллергены КДП

Авторы исследования [8] (n=100 детей из 40 семей), проведенного в юго-западной Германии, установили связь сенсibilизации к КДП и локуса HLA-класса II: HLA-DPB ($p=0,00001$), HLA-DRB ($p=0,02$), HLA-DQB ($p=0,001$). Cianiatti et al. [9] также подтвердили роль HLA системы главного комплекса гистосовместимости в формировании повышенной чувствительности к КДП, наиболее значима была связь аллели DRB1 *04: 11 ($p=0,0042$, OR=0,26, 95% ДИ: 0,09-0,70). Hizawa et al. [10] продемонстрировали ассоциацию определенных локусов хромосом 6p21, 2q21-q23, 8p23-p21, 13q32-q34 и 5q23-q33 с гиперпродукцией IgE к КДП. Связь полиморфизма rs2155219 гена, локализованного в области 11q13.5, с сенсibilизацией к КДП при AP (OR 1,15, 95% ДИ 1,10-1,40; $p=0,00051$) была установлена у этнических китайцев в Сингапуре (n=2200 пациентов с AP, n=1510 без AP) [11]. Корейскими учеными [12] было проведено полногеномное исследова-

ние (GWAS) 657366 однонуклеотидных полиморфизмов у 877 пациентов с БА в возрасте от 10 до 77 лет. Выявлено 2 гена (OPRK1, LOC730217), полиморфизмы которых связаны с сенсibilизацией к КДП. Однонуклеотидный полиморфизм гена OPRK1 (rs1425902, OR=2,14, 95% ДИ: 1,56-2,94), $p=1,44 \times 10^{-6}$) был ассоциирован с сенсibilизацией к D. pteronyssinus, 3 полиморфизма гена LOC730217 (rs10142119, OR=0,51, 95% ДИ: 0,39-0,66, $p=1,86 \times 10^{-7}$; rs1456988, OR=1,86, 95% ДИ: 1,44-2,40, $p=1,11 \times 10^{-6}$; rs12590389, OR=1,85, 95% ДИ: 1,43-2,40, $p=2,47 \times 10^{-6}$) были ассоциированы с сенсibilизацией к D. farinae. Liao et al. [13], учитывая структурную гомологию Der p 2 с белком MD-2 (оба являются липополисахарид (ЛПС)-связывающими компонентами сигнального пути Toll-подобного рецептора (TLR) 4), предположили ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных в промоторной области гена MD-2 с Der P 2-чувствительной аллергией к КДП у пациентов с атопией. По результатам исследования (n=280 пациентов с аллергией и n=80 здоровых) авторы установили различия в частоте генотипов 2 полиморфизмов (rs1809441 и rs1809442), расположенных в промоторной области MD-2 гена в анализируемых группах: генотип T / T rs1809441 и генотип G / G rs1809442 были более частыми у пациентов с атопией, чем у здоровых (16,1% против 2,5% в обоих генотипах, $p=0,006$). Также были выявлены ассоциации между полиморфизмами промотора MD-2 гена и клиническими параметрами гиперчувствительности к Der p 2 (уровень IgE специфического к Der p 2, количество Der p 2-активированных В клеток). Пациенты из группы с аллергией с гомозиготным T / T генотипом полиморфизма rs1809441 и G / G генотипом полиморфизма rs1809442 имели более высокий уровень специфического IgE к Der p 2 и количество Der p 2-активированных В клеток, чем с G / G (rs1809441) и C / C (rs1809442) генотипами ($p < 0,05$) полиморфизмов. Zaki et al. [14] пришли к выводу, что у пациентов с атопическим фенотипом полиморфизм гена CD14 может влиять на уровень чувствительности к аллергенам КДП. Ген ADAM33 идентифицирован как потенциально важный ген-кандидат астмы: полиморфизмы в этом гене связаны с формированием БА и сезонного AP. Авторы исследования, проведенного в Китае [15], показали, что три полиморфизма гена ADAM33 (rs3918392 (F1) (OR=1,70, 95% ДИ: 1,19-2,42), rs528557 (S2) (OR=1,32, 95% ДИ: 1,01-1,74) и rs2787093 (OR=1,39, 95% ДИ: 1,06-1,83)) повы-

шали риск сенсibilизации к КДП у пациентов с АР; возраст и пол по данным [16] могут оказывать влияние на связь трех однонуклеотидных полиморфизмов гена VDR (rs2228570, rs731236 и rs2060793) с риском ассоциированного с КДП АР. В Бостоне Tripathi et al. [17] с целью выявления детерминанты для развития аллергической сенсibilизации к аллергенам окружающей среды в раннем возрасте проанализировали данные о 895 однонуклеотидных полиморфизмах в 179 генах-кандидатах 631 ребенка, ассоциация с повышенной чувствительностью к КДП была выявлена в полиморфизмах трех генов (JAK2, MAML1 и NOD1, $p < 0,01$). На основании полученных результатов авторы делают вывод о возможности проведения профилактики АЗ на основании генетических исследований, однако для окончательных выводов должны быть проведены полномасштабные популяционные исследования.

Функциональный полиморфизм генов цитокинов представляет значительный интерес в контексте сенсibilизации к КДП, так как именно эти белки вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета. Для ряда цитокинов описаны ассоциации между полиморфными вариантами генов и чувствительностью к КДП. Авторами исследования [18], проведенного в Бразилии с участием сенсibilизированных ($n=98$ к *D. pteronyssinus*, $n=123$ к *D. farinae*) и 116 несенсibilизированных к КДП пациентов в возрасте 4-48 лет, было установлено, что гомозиготный генотип Т / Т полиморфизма в положении -590 гена IL4 (42,9% против 13,8%, OR=4,69, $p=0,0000025$, 95% ДИ: 2,42–9,09) и аллель Т (48,0% против 35,3% $p=0,0103$, OR=1,68, 95% ДИ: 1,14–2,49) повышают чувствительность к *D. pteronyssinus*, в то время как гетерозиготный генотип Т / С (10,2% против 43,1%, OR=0,15, $p=0,000000052$, 95% ДИ: 0,07–0,32) и аллель С (52,0% против 64,7%, $p=0,0103$, OR=0,59, 95% ДИ: 0,40–0,87) носят протективный характер. Гомозиготный генотип А / А полиморфизма в положении -592 гена IL10 (34,1% против 13,8%, OR=3,24, $p=0,00026$, 95% ДИ: 1,70–6,18) и аллель А (46,3% против 37,1%, OR=1,47, $p=0,0418$, 95% ДИ: 1,02–2,11) повышают чувствительность к *D. farinae*, в то время как гетерозиготный генотип С / А (24,4% против 46,5%, OR=0,37, $p=0,00041$, 95% ДИ: 0,21–0,64) и аллель С (53,7% против 62,9%, OR=0,68, $p=0,0418$, 95% ДИ=0,47–0,98) снижают чувствительность к пылевому клещу. Результаты исследования, проведенного Tungtrongchitr et al. [19]

в Тайланде с включением 150 пациентов с АР и 50 здоровых, продемонстрировали связь однонуклеотидных полиморфизмов в положении -656 и -607 гена IL-18 с более высокой продукцией аллерген-специфического IgE к *D. pteronyssinus* у пациентов с АР, сенсibilизированных к КДП ($p=0,045$ и $p=0,045$, соответственно). Lee et al. [20] доказали, что полиморфизм rs1800629 TNF гена способствовал формированию гиперреактивности бронхов и повышал чувствительность к КДП у корейских детей с БА.

Сенсibilизация клещей является одним из факторов риска развития БА и влияние вовлеченных полиморфизмов по отношению к другим наследуемым признакам, влияющим на патогенез заболевания, в настоящее время остается еще не решенной проблемой, что затрудняет выявление реального эффекта и наследуемости всего генетического компонента. Поэтому полезность описанных вариантов как ранних предикторов развития сенсibilизации к КДП ограничена, но знание различных вариантов, влияющих на ответ IgE на клещевые аллергены, может помочь ответить на фундаментальные вопросы иммунологии о происхождении аллергенности к КДП.

Клинические проявления аллергии к КДП

КДП – один из наиболее важных факторов окружающей среды, воздействие при контакте с которым может проявляться симптомами астмы [21]. В исследовании Lim et al. [22], в котором изучали взаимосвязи симптомов астмы и сенсibilизации к КДП у офисных работников ($n=695$), была установлена высокая частота (52,5%) сенсibilизации к аллергенам КДП (*D. pteronyssinus* или *D. farinae*). Большинство (46,9%) обследуемых были сенсibilизированы к обоим аллергенам. У пациентов с сенсibilизацией к КДП по сравнению с пациентами без сенсibilизации была увеличена частота любых респираторных симптомов ($p=0,032$), хрипов ($p=0,035$), текущей астмы ($p=0,007$), диагностированной врачом астмы ($p=0,005$). Уровень Der f 1 в пыли ассоциировался с одышкой в дневное время (OR=1,16, 95% ДИ: 1,01–1,32, $p=0,033$) у людей с сенсibilизацией к КДП в отличие от пациентов без сенсibilизации (OR=1,03, 95% ДИ 0,79–1,35, $p=0,809$). Li et al. [23] обследовали 6928 школьников в возрасте 13-14 лет по протоколу III фазы ISAAC (The International Study of Asthma and Allergy in Childhood) и пришли к заключению, что повы-

шенная чувствительность к КДП является важным фактором риска увеличения распространенности одышки.

АР – это IgE-опосредованное воспалительное заболевание слизистой носа, возникающее в результате введения аллергена сенсibilизированному индивидууму. Проявляется заложенностью (обструкция) носа, выделениями из носа (ринорея), чиханием, зудом; часто сочетается с другими АЗ, такими как аллергический конъюнктивит, АД, БА. Индуцированный КДП АР, как правило, носит круглогодичный характер с сезонными обострениями весной и осенью, что соответствует увеличению численности клещей. И это более характерно для регионов с умеренным климатом, в то время как интермиттирующее течение АР характерно для средиземноморского климата. АР, ассоциированный с КДП, характеризуется в большей степени затруднением носового дыхания (назальная обструкция), обусловленного отеком слизистой носа [21]. Частота аллергического конъюнктивита, вызванного КДП, может достигать по Demoly et al. [24] до 56,5%.

Воздействие КДП также может вызывать системные реакции. Описана анафилаксия, связанная с приемом пищи, загрязненной клещами [25], имеющая название пищевая клещевая анафилаксия (Oral Mite Anaphylaxis; ОМА; Pancake Syndrome), также известная, как синдром блина. ОМА характеризуется тяжелыми симптомами, возникающими после употребления в пищу продуктов из муки (кукурузная, пшеничная), загрязненной клещами. Поскольку симптомы были вызваны приготовленной пищей, вероятно, термостабильные аллергены КДП группы 2, а не термолабильные аллергены 1 группы являются основными индукторами реакций. ОМА распространена в тропических и субтропических районах земного шара, чаще встречается у молодых людей, имеющих другие АЗ (АР или БА, ассоциированные с аллергией к КДП), в 44% сочетается с непереносимостью аспирина и других НПВП, может провоцироваться физической нагрузкой.

В литературе обсуждается вопрос об аллергенах КДП как новом триггере окружающей среды, играющем роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК). Предположение базируется на следующем: чувствительность к КДП у пациентов с СРК значительно выше, чем среди здоровых людей (*D. pteronissimus* 64% у пациентов с СРК и 23,3% у здоровых; *D. farinae* 42,6% у пациентов с СРК и 23,3% у здоровых)

[26], антиген Der p 1 обнаружен в желудочно-кишечном тракте, включая толстую кишку, способен повышать проницаемость эпителия ($p < 0,001$) за счет увеличения выработки фактора некроза опухоли (TNF) - α и интерлейкина (IL) -10, и эти эффекты были блокированы ингибитором цистеин-протеазы ($p < 0,01$) [27], желудочно-кишечные симптомы (абдоминальная боль, диарея) были отмечены как один из побочных эффектов аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергеном КДП [28]. Авторы приходят к выводу, что КДП посредством своей протеолитической активности влияет на функцию кишечника и может быть важным пусковым механизмом дисфункции кишечника, однако для доказательства этого требуются дополнительные исследования.

Роль КДП как аэроаллергена, участвующего в развитии АД, не нашла окончательного подтверждения. Поступление аллергена через дыхательные пути может приводить к развитию иммунного воспаления в других органах. Schuttelaar et al. [29] наблюдали ухудшение течения экземы рук при проведении провокационного ингаляционного теста с аллергеном КДП 18 добровольцам.

Диагностика аллергии к КДП

Диагностика включает: клиническую историю заболевания с типичными симптомами, вызванными воздействием КДП; доказательства аллергической сенсibilизации к КДП (кожные пробы, определение уровня специфического IgE); подтверждение воздействия КДП в качестве основного фактора АЗ (провокационные пробы) [21]. При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на связь симптомов с основными источниками КДП, особенности течения (персистирующее / интермиттирующее) заболевания; сезонность; усиление или появление симптомов во время активных действий при вытряхивании одеяла, заправке кровати, во время уборки, использовании пылесоса или подметании пола, ночью или утром, по приезду на дачу или в деревню, уменьшение симптомов при выходе на улицу. Также уточняется наличие других АЗ у пациента (личный алергоанамнез) и родственников с акцентом на аллергию на КДП. В силу ряда факторов клиническая диагностика аллергии к КДП и интерпретация данных анамнеза затруднительны. Аллерген микроскопический, скрыт от глаз пациента, нет прямых связей «аллерген-симптом», в связи с малой летучестью

аллергена у больных не бывает приступов астмы и ринита в первые минуты после контакта с ним. Лабораторная диагностика аллергии к КДП осуществляется в соответствии с рекомендациями по диагностике IgE-опосредованных заболеваний [30]. Молекулярная диагностика (МД) является важным методом в диагностике АЗ и позволяет дифференцировать истинную сенсибилизацию от сенсибилизации вследствие перекрестной реактивности; провести отбор пациентов для успешного проведения АСИТ; оценить риск развития острых системных реакций при пищевой аллергии, что уменьшает необходимость проведения провокационных проб и улучшает рекомендации для исключения контакта с аллергеном [31]. Ценность метода заключается в том, что с помощью МД стало возможным установить, действительно ли пациент сенсибилизирован к КДП (первичная сенсибилизация, например IgE-реактивность к Der p 1 или Der p 2) или реакция вызвана перекрестной реактивностью (например, сенсибилизация к Der p 10 у пациентов с аллергией на креветок) [32]; удалось ответить на вопрос, существенно ли меняются профили IgE реактивности к аллергену КДП или они остаются постоянными во времени, показывая, что сенсибилизация de novo к новым аллергенам – редкое явление у взрослых с аллергией [33]; что первоначально IgE-ответы на клещей инициировались молекулами Der p 1, Der p 2 или Der p 23 и их частота увеличивалась в течение первого десятилетия жизни – феномен молекулярного распространения (марш клещевой аллергии) [2]; что ранняя IgE сенсибилизация к Der p 1 и Der p 23 в значительной степени связана с астмой в школьном возрасте; что дети с астмой и с аллергией на клещей реагировали с большим количеством аллергенов КДП и имели более высокие уровни IgE к отдельным аллергенам, чем дети без астмы. Также было показано, что аллергены, обнаруженные в теле клеща (Der p 10, 11, 14, 18), чаще распознавались пациентами с АД, чем пациентами с респираторными симптомами, тогда как не было выявлено различий между пациентами с АД и пациентами с респираторной аллергией в частоте IgE реактивности к аллергенам, полученным из фекалий клеща (Der p 1, 2, 5, 7, 21, 23) [34].

В случае анафилаксии, вызванной приемом продуктов, приготовленных из муки, загрязненной КДП (ОМА), МД позволяет определить характер аллергической сенсибилизации и избежать триггерного аллергена (правильное

хранение муки) и других возможных кофакторов (НПВС, физическая нагрузка). Анафилаксия, ассоциируемая с приемом пшеницы, но не ОМА, связана с аллергической сенсибилизацией к омега-5-глиадину (Tri a 19) [31].

С помощью МД стало возможным оценить эффективность АСИТ. Так, если пациент сенсибилизирован к целому экстракту КДП, но их специфические IgE антитела направлены против Der p 10, а не к Der p 1, 2 / Der f 1, 2, АСИТ не следует назначать, поскольку экстракты клещей в основном содержат Der p 1, 2 / Der f 1, 2 и имеют низкое количество Der p 10. Пациенты, сенсибилизированные к аллергенам помимо Der p 1 и Der p 2, таким как Der p 5, Der p 7, Der p 21 и Der p 23, не получают пользы от АСИТ, если эти аллергены не присутствуют в иммуногенной форме в вакцине [35].

Мероприятия по уменьшению воздействия КДП

Важным и широко исследованным вмешательством для получения хорошего ведения пациента с аллергией является контроль воздействия КДП. Был предложен широкий спектр вмешательств по уменьшению воздействия КДП: использование непроницаемых наматрасников, стирка постельного белья еженедельно в горячей воде (55-60°C) и сушка в нагретой сушилке, удаление резервуаров пылевых клещей (например, мягкие игрушки, ковры), влажность в помещении <50%, применение пылесосов с HEPA фильтрами. Также необходимо помнить, что химические вещества оказывают слабое действие на клещей. Обоснование предложенных вмешательств заключается в том, что за счет сокращения или сдерживания популяции клещей воздействие аллергенов клещей на пациента уменьшается, что в свою очередь приводит к уменьшению симптомов заболевания. Несмотря на то, что эта стратегия не подкрепляется надежными доказательствами эффективности и все еще является предметом споров, главным образом, из-за отсутствия адекватных инструментов для оценки имеющихся фактических данных и из-за того, что вклад факторов внутренней среды трудно продемонстрировать научно [36], стратегия избегания для уменьшения тяжести аллергических симптомов у сенсибилизированных пациентов в последних руководствах широко рекомендуется [37, 38]. Актуальность вышеназванных меропри-

ятий по уменьшению воздействия КДП обусловлена также их положительным влиянием у детей [39]. Стратегия избегания должна начинаться как можно раньше, так как комплексное снижение воздействия аллергенов на первом году жизни у лиц из групп высокого риска предотвращает возникновение астмы [40].

Обмен влажностью без переноса аллергенов является важнейшим свойством постельного белья, обеспечивающим барьерный эффект между человеческим телом и КДП [41], поэтому для уменьшения воздействия аллергенов клещей следует рекомендовать использование физических барьеров, таких как непроницаемые наматрасники, наволочки. Удаление резервуаров пылевых клещей в помещениях, где больной проводит наибольшее количество времени, прежде всего, в спальне. Контроль влажности – оплот любых усилий по контролю КДП, условия низкой влажности могут быть получены за счет использования кондиционеров и осушения воздуха. Ежедневная стирка постельных принадлежностей (горячая вода способна убивать клещей, холодная вода может снизить концентрацию КДП на 90%) и использование нагретой сушилки эффективно снижает количество клещей. Возможна сушка постельных принадлежностей под прямыми солнечными лучами. Пациентам следует избегать процесса опорожнения пылевых отсеков пылесоса, так как это значительно повышает уровень клещевого воздействия. Большинство стратегий по снижению воздействия клещей были разработаны в предположении, что воздействие КДП в основном происходит в течение времени, проведенного ночью в постели. Однако Tovey et al. (ч. 1, ссылка 13) оспорили это мнение, показав, что большая часть индивидуального воздействия аллергенов клещей в группе взрослых произошла во время поездок на общественном транспорте. Фактическое индивидуальное воздействие отличается у взрослых по сравнению с детьми и, следовательно, разные возрастные группы могут по-разному реагировать на меры по предотвращению этого воздействия. Например, матрас и ковры являются основными резервуарами клещей и источником их воздействия для детей младшего возраста, которые по сравнению с взрослыми проводят большую часть времени дома, в постели или на полу. Leas et al. [42] показали, что маленькие дети, которые часто прикладывают руки и игрушки ко рту, могут глотать >100 мг / сут. пыли.

Вышеуказанные шаги могут улучшить симптомы у тех, у кого уже есть аллергия на пылевых клещей. В зависимости от чувствительности и образа жизни пациента с атопией, разумные усилия в течение длительного периода времени, вероятно, приведут к постепенному улучшению состояния здоровья. Не отдельно взятые мероприятия, а комплексный подход, дает наибольшие преимущества в снижении воздействия клещей [43]. Тот факт, что проводимые в настоящее время исследования не дают достаточных доказательств, позволяющих сделать однозначный вывод о пользе этих мероприятий, не является основанием для отказа от усилий по сокращению воздействия КДП [21]. Недавно для предотвращения воздействия КДП у детей были исследованы ламинарные системы воздушного потока, включение которых к лечению пациентов с тяжелой и среднетяжелой астмой значительно уменьшало частоту обострений и госпитализаций, тяжесть симптомов астмы.

Аллерген-специфическая иммунотерапия

АСИТ – единственный метод лечения IgE-опосредованных АЗ, который демонстрирует долгосрочные клинические преимущества и рассматривается как прототип персонализированной медицины, когда для каждого конкретного пациента с разными фенотипами АЗ используется оптимально подобранный конкретный препарат с учетом индивидуального сенсibilизирующего фактора [44]. Доказано, что АСИТ аллергеном КДП эффективный метод лечения АР в случае отсутствия эффекта от фармакотерапии (при условии регулярного применения и правильного назначения) и мероприятий по минимизации воздействия КДП при среднетяжелом / тяжелом АР / риноконъюнктивите, персистирующем течении контролируемой легкой и среднетяжелой БА с ОФВ1 >70%. У пациентов с АР и БА применение АСИТ привело к уменьшению частоты симптомов ($p=0,02$) и приема лекарственных препаратов ($p=0,02$) [45]. Трехлетний курс АСИТ у пациентов с АР модулировал аллергические иммунные реакции в сторону формирования 2-3-летнего устойчивого толерантного состояния после прекращения терапии (краткосрочный эффект). В настоящее время не получено достаточных доказательств долгосрочной эффективности (риск развития БА) АСИТ аллергеном КДП у пациентов с АР, как это было показано у пациентов

в случае аллергии на пыльцу трав. Правильная идентификация релевантного аллергена является ключевым фактором для обеспечения эффективности АСИТ аллергеном КДП. Установить наличие ассоциации клинических симптомов АЗ с КДП представляет сложность у полисенситизированных пациентов в связи с одновременным воздействием аллергенов из неродственных источников (пыльца, грибы, клещи, домашние животные). В этом случае рекомендуется проведение провокационных проб, МД [46]. Использование стандартизированных препаратов с доказанной клинической эффективностью повышает безопасность и эффективность АСИТ. В настоящее время наиболее частыми в применении и изучаемыми способами для введения препаратов для АСИТ аллергеном КДП являются подкожный (подкожная иммунотерапия (ПКИТ)) – аллерген вводится в виде подкожных инъекций и сублингвальный (сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ)) – аллерген вводится под язык в виде капель или таблеток [47]. Применение СЛИТ в сравнении с ПКИТ не связано с повышенным риском развития местных или системных реакций. Несмотря на то, что СЛИТ является удобным методом (проводится в домашних условиях, нет инъекций), особенно у детей, длительная продолжительность лечения снижает приверженность к лечению. Современные данные не позволяют сделать вывод о преимуществах каждого из них. Поэтому выбор зависит от доступности, предпочтений пациентов / семьи, безопасности, стоимости, способов введения и приверженности пациентов к лечению АСИТ. АСИТ назначается с 5 лет, доказательств целесообразности иммунотерапии аллергеном КДП у детей <5 лет в настоящее время недостаточно. Для повышения безопасности и эффективности АСИТ были разработаны альтернативные пути введения аллергенов: интралимфатический (ИЛИТ) и эпикутанный (ЭПИТ). В ИЛИТ инъекция антигена непосредственно в лимфатические узлы усиливает презентацию антигенов и быструю генерацию местных толерогенных Т- и В-клеточных реакций вместе с ограничением IgE-опосредованных реакций. Недостатки: необходимость ультразвукового контроля инъекций, опыт и квалифицированный подход, мало испытаний с длительными сроками наблюдения для оценки потенциала долгосрочной толерантности, небольшое количество тестирований в детской популяции. В ЭПИТ пластыри с абсорбированными аллергенами кон-

тактируют с кожей в течение нескольких часов, более комфортны и способствуют комплаенсу пациентов за счет отсутствия игл и инъекций. ЭПИТ – безопасный подход в АСИТ, однако все еще существует необходимость в исследованиях для определения оптимальных режимов, существует риск локальной сенситизации [47]. Нет никаких доказательств того, что АСИТ ухудшает течение экземы и вызывает более частые обострения, поэтому при наличии сенситизации и положительных результатах патч-тестов с аллергеном КДП возможно проведение АСИТ аллергеном КДП. Неконтролируемая астма является основным независимым фактором риска, вызывающим тяжелые побочные реакции и является основным противопоказанием для АСИТ КДП. Взрослые пациенты с тяжелой, но контролируемой астмой могут иметь право на проведение АСИТ аллергеном КДП с тщательным мониторингом. У больных с БА для повышения безопасности при увеличении дозы ПКИТ было проведено несколько испытаний с предварительным или совместным введением омализумаба, однако доказательств того, чтобы рекомендовать одновременное введение биологических препаратов с АСИТ при аллергической астме, вызванной КДП, еще недостаточно. У детей потенциальные выгоды могут включать спаринг-эффект ингаляционных кортикостероидов.

В контексте персонифицированной медицины важнейшим (и до сих пор не решенным) этапом внедрения в клинической практике АСИТ для инициирования и мониторинга АСИТ является выявление объективных биомаркеров. В качестве таких биомаркеров АЗ предложены: IgE (общий и специфический IgE, специфический IgE / общий IgE), подклассы IgG (специфический G1 и специфический IgG4, включая их соотношение IgE / IgG4), ингибирующая IgE активность сыворотки, активация базофилов, цитокины и хемокины, клеточные и *in vivo* маркеры [48].

С целью повышения эффективности, снижения риска побочных эффектов, повышения приверженности пациентов к АСИТ используются терапевтические стратегии применения АСИТ в сочетании с адъювантами, которые могут усиливать или модулировать иммунный ответ при применении более низких доз аллергена. Использование гидроксида алюминия, микрокристаллического тирозина, монофосфолипида (агониста TLR-4 и агониста TLR-9) и фосфата кальция в качестве адъювантов показало положительные

результаты у взрослых, об их применении у детей известно меньше. В настоящее время проводятся исследования по изучению новых адъювантов с лучшей эффективностью и безопасностью, таких как наночастицы, липосомы, которые могут быть использованы в качестве адъюванта или системы доставки. Было показано, что лечение экстрактом аллергена КДП, инкапсулированным в липосомы, вызывало увеличение специфических блокирующих антител IgG, IgG1 и IgG4, снижение количества эозинофилов в органах-мишенях, улучшение клинических показателей у пациентов с аллергической астмой [49]. Следует отметить, что в большинстве своем такие исследования проводятся у взрослых, исследования по эффективности и безопасности использования подобных технологий у детей малочисленны, тем не менее, результаты, полученные у взрослых, носят обнадеживающий характер.

Заключение

Гиперчувствительность к КДП является важным индуктором болезней, которые представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире. Аллергены КДП способны сенсибилизировать и вызывать аллергические симптомы у сенсибилизированных и генетически предрасположенных людей, что приводит к аллергическому риноконъюнктивиту, БА и АД. Последние достижения в изучении биологии клещей, свойств аллергенов клещей позволили разработать более эффективные подходы к профилактике и лечению заболеваний, вызванных воздействием аллергенов клещей, включая улучшенные диагностические и иммунотерапевтические методы.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ (договор M20-013 от 04 мая 2020 г.).

Financing. The study was financially supported by the BRFBR (Agreement M20-013 of May 04, 2020).

Благодарности. Благодарим рецензента.
Acknowledgements. Our thanks to the reviewer.

Литература

- House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years / C. J. Lodge [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011 Oct. – Vol. 128, N 4. – P. 782–788.
- Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life / D. Posa [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017 Feb. – Vol. 139, N 2. – P. 541–549.
- Asymptomatic toddlers with house dust mite sensitization at risk of asthma and abnormal lung functions at age 7 years / Su Kuan-Wen [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2019 Oct. – Vol. 12, N 9. – P. 100056.
- Asthma and allergic rhinitis risk depends on house dust mite specific IgE levels in PARIS birth cohort children / S. Gabet [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2019 Oct. – Vol. 12, N 9. – P. 100057.
- Nonlinear Relationship of Mite Allergen Exposure to Mite Sensitization and Asthma in a Birth Cohort / E. R. Tovey [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008 Jul. – Vol. 122, N 1. – P. 114–118.
- A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years / S. Dick [et al.] // BMJ Open. – 2014 Nov. – Vol. 4, N 11. – P. e006554.
- Early-life house dust mite allergens, childhood mite sensitization, and respiratory outcomes / L. Casas [et al.] // Allergy. – 2015 Jul. – Vol. 70, N 7. – P. 820–827.
- Genetic linkage of HLA-class II locus to mite-specific IgE immune responsiveness / V. Stephan [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1999 Aug. – Vol. 29, N 8. – P. 1049–1054.
- Association between HLA genes and dust mite sensitivity in a Brazilian population / M. C. da Costa Lima Caniatti [et al.] // Hum Immunol. – 2017 Feb. – Vol. 78, N 2. – P. 88–94.
- Genetic regulation of Dermatophagoides pteronyssinus-specific IgE responsiveness: a genome-wide multipoint linkage analysis in families recruited through 2 asthmatic sibs. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA) / N. Hizawa [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1998 Sep. – Vol. 102, N 3. – P. 436–442.
- Replication of genome-wide association study loci for allergic rhinitis and house dust mite sensitization in an Asian population of ethnic Chinese in Singapore / A. K. Andiappan [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013 May. – Vol. 131, N 5. – P. 1431–1438.
- A genome-wide association study of total serum and mite-specific IgEs in asthma patients / J. H. Kim [et al.] // PLoS One. – 2013 Aug. – Vol. 8, N 8. – P. e71958.
- Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the MD-2 Gene Promoter Region With Der p 2 Allergy / E. C. Liao [et al.] // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2015 May. – Vol. 7, N 3. – P. 249–255.
- CD14 promoter polymorphisms associated with different allergic phenotypes and modulated by house dust mite allergy / W. M. Zaki [et al.] // Parasitol. United J. – 2019 Apr. – Vol. 12, N 1. – P. 26–33.
- Association study on ADAM33 polymorphisms in mite-sensitized persistent allergic rhinitis in a Chinese population / R. X. Chen [et al.] // PLoS One. – 2014 Apr. – Vol. 9, N 4. – P. e95033.
- Association of VDR and CYP2R1 Polymorphisms with Mite-Sensitized Persistent Allergic Rhinitis in a Chinese Population / H. Q. Tian [et al.] // PLoS One. – 2015 Jul. – Vol. 10, N 7. – P. e0133162.
- Genetic determinants in the development of sensitization to environmental allergens in early childhood / P. Tripathi [et al.] // Immun. Inflamm. Dis. – 2014 Nov. – Vol. 2, N 3. – P.

- 193–204.
18. Association of Cytokines in Individuals Sensitive and Insensitive to Dust Mites in a Brazilian Population / M. C. da Costa Lima Caniatti [et al.] // PLoS ONE – 2014 Sep. – Vol. 9, N 9. – P. e107921.
19. Alteration of -656(G/T) and -607(C/A) polymorphisms in interleukin-18 (IL-18) gene in house dust mite-sensitive allergic rhinitis patients in Thailand / A. Tungtrongchitr [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2017 Jul. – Vol. 16, N 3.
20. TNF- α (rs1800629) polymorphism modifies the effect of sensitization to house dust mite on asthma and bronchial hyper responsiveness in children / E. Lee [et al.] // Exp. Mol. Pathol. – 2020. – Vol. 115, N 8. – P. 104467.
21. International consensus (ICON) on: clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem / M. Sánchez-Borges [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2017 Apr. – Vol. 10, N 1. – P. 14.
22. Asthma, Airway Symptoms and Rhinitis in Office Workers in Malaysia: Associations with House Dust Mite (HDM) Allergy, Cat Allergy and Levels of House Dust Mite Allergens in Office Dust / F. L. Lim [et al.] // PLoS ONE – 2015 Apr. – Vol. 10, N 4. – P. e0124905.
23. House dust mite sensitization is the main risk factor for the increase in prevalence of wheeze in 13- to 14-year-old schoolchildren in Guangzhou city, China / J. Li [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2013 Oct. – Vol. 43, N 10. – P. 1171–1179.
24. Severity and disease control before house dust mite immunotherapy initiation: ANTARES a French observational survey / P. Demoly [et al.] // Allergy Asthma Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 12, N 1.
25. Anaphylaxis from ingestion of mites: Pancake anaphylaxis / M. Sánchez-Borges [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013 Jan. – Vol. 131, N 1. – P. 31–35.
26. Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrom / A. Levchenko [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018 Feb. – Vol. 141, N 2. – AB233.
27. Presence of commensal house dust mite allergen in human gastrointestinal tract: a potential contributor to intestinal barrier dysfunction / M. K. Tulic [et al.] // Gut. – 2016 May. – Vol. 65, N 5. – P. 757–766.
28. House dust mite sublingual immunotherapy: results of a US trial / R. K. Bush [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011 Apr. – Vol. 127, N 4. – P. 974–981.
29. Increase in vesicular hand eczema after house dust mite inhalation provocation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study / M. L. A. Schuttelaar [et al.] // Contact Dermatitis. – 2012 Feb. – Vol. 68, N 2. – P. 76–85.
30. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper / I. J. Ansotegui [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2020 Feb. – Vol. 13, N 2. – P. 100080.
31. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020 / I. J. Ansotegui [et al.] // World Allergy Organization J. – 2020 Feb. – Vol. 13, N 2. – P. 100091.
32. Tropomyosins in mosquito and house dust mite cross-react at the humoral and cellular level / J. F. Cantillo [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2018 Oct. – Vol. 48, N 10. – P. 1354–1363.
33. Analysis of serum IgE reactivity profiles with microarrayed allergens indicates absence of de novo IgE sensitizations in adults / C. Lupinek [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012 Dec. – Vol. 130, N 6. – P. 1418–1420.
34. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis / S. Banerjee [et al.] // J. Invest Dermatol. – 2015 Jan. – Vol. 135, N 1. – P. 102–109.
35. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy / K. W. Chen [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2019 Mar. – Vol. 143, N 3. – P. 1248–1252.
36. Zuiani, C. Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma Curr / C. Zuiani, A. Custovic // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2020 Jun. – Vol. 20, N 9. – P. 50.
37. A meta-analysis of baseline characteristics in trials on mite allergen avoidance in asthmatics: room for improvement / F. E. van Boven [et al.] – 2020 Jan. – Vol. 10. – P. 2.
38. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review / B. F. Leas [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018 May. – Vol. 141, N 5. – P. 1854–1869.
39. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children / C. S. Murray [et al.] // Am. J. Respir Crit. Care Med. – 2017 Jul. – Vol. 196, N 2. – P. 150–158.
40. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years / M. Scott [et al.] // Thorax. – 2012 Dec. – Vol. 67, N 12. – P. 1046–1051.
41. Schauer, U. Allergen Avoidance in Allergic / U. Schauer, E. Calamelli, G. Ricci // Front Pediatr. – 2017 May. – Vol. 5. – P. 103.
42. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review / B. F. Leas [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018 May. – Vol. 141, N 5. – P. 1854–1869.
43. Zuiani, C. Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma / C. Zuiani, A. Custovic // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2020 Jun. – Vol. 20, N 9. – P. 50.
44. Update on immunotherapy for the treatment of asthma / G. W. Canonica [et al.] // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2016 Jan. – Vol. 22, N 1. – P. 18–24.
45. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide / M. Alvaro-Lozano [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 31, suppl. 25. – P. 1–101.
46. Association between component-resolved diagnosis of house dust mite and efficacy of allergen immunotherapy in allergic rhinitis patients / Y. Huang [et al.] // Clin. Transl. Allergy. – 2019. – Vol. 9. – P. 64.
47. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma / I. Agache [et al.] // Allergy. – 2019 May. – Vol. 74, N 5 – P. 855–873.
48. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy / P. M. Matricardi [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2019 Mar. – Vol. 143, N 3. – P. 831–843.
49. Improved asthma control in patients with severe, persistent allergic asthma after 12 months of nightly temperature-controlled laminar airflow: an observational study with retrospective comparisons / U. Schauer [et al.] // Eur. Clin. Respir. J. – 2015 Jul. – Vol. 2.

Поступила 12.06.2020 г.
Принята в печать 11.12.2020 г.

References

- Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Hill DJ, Hosking CS, Khalafzai RU, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):782-788. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.038
- Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;139(2):541-549. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.014
- Su K-W, Chiu C-Y, Tsai M-H, Liao S-L, Chen L-C, Hua M-C, et al. Asymptomatic toddlers with house dust mite sensitization at risk of asthma and abnormal lung functions at age 7 years. *World Allergy Organ J*. 2019 Oct 5;12(9):100056. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100056
- Gabet S, Rancière F, Just J, de Blic J, Lezmi G, Amat F, et al. Asthma and allergic rhinitis risk depends on house dust mite specific IgE levels in PARIS birth cohort children. *World Allergy Organ J*. 2019 Oct;12(9):100057. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100057
- Tovey ER, Almqvist C, Li Q, Crisafulli D, Marks GB. Nonlinear Relationship of Mite Allergen Exposure to Mite Sensitization and Asthma in a Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jul;122(1):114-8. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.010
- Dick S, Friend A, Dynes K, AlKandari F, Doust E, Cowie H, et al. A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years. *BMJ Open*. 2014 Nov;4(11):e006554. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006554
- Casas L, Sunyer J, Tischer C, Gehring U, Wickman M, Garcia-Esteban R, et al. Early-life house dust mite allergens, childhood mite sensitization, and respiratory outcomes. *Allergy*. 2015 Jul;70(7):820-7. doi: 10.1111/all.12626
- Stephan V, Kuehr J, Seibt A, Saueressig H, Zingsem S, Dinh TD, et al. Genetic linkage of HLA-class II locus to mite-specific IgE immune responsiveness. *Clin Exp Allergy*. 1999 Aug;29(8):1049-54. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00610.x
- da Costa Lima Caniatti MC, Borelli SD, Guilherme ALF, Tsuneto LT. Association between HLA genes and dust mite sensitivity in a Brazilian population. *Hum Immunol*. 2017 Feb;78(2):88-94. doi: 10.1016/j.humimm.2016.10.014
- Hizawa N, Freidhoff LR, Chiu YF, Ehrlich E, Luehr C, Anderson JL, et al. Genetic regulation of Dermatophagoides pteronyssinus-specific IgE responsiveness: a genome-wide multipoint linkage analysis in families recruited through 2 asthmatic sibs. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Sep;102(3):436-42. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70132-0
- Andiappan AK, De Yun Wang, Anantharaman R, Suri BK, Lee BTK, Rotzschke O, et al. Replication of genome-wide association study loci for allergic rhinitis and house dust mite sensitization in an Asian population of ethnic Chinese in Singapore. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 May;131(5):1431-3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.001
- Kim J-H, Cheong HS, Park JS, Jang A-S, Uh S-T, Kim Y-H, et al. A genome-wide association study of total serum and mite-specific IgEs in asthma patients. *PLoS One*. 2013 Aug;8(8):e71958. doi: 10.1371/journal.pone.0071958
- Liao EC, Chang CY, Wu CC, Wang GJ, Tsai JJ. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the MD-2 Gene Promoter Region With Der p 2 Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015 May;7(3):249-55. doi: 10.4168/aaair.2015.7.3.249
- Zaki WM, Salem HA, El Azizy HM, Ajeebi ME. CD14 promoter polymorphisms associated with different allergic phenotypes and modulated by house dust mite allergy. *Parasitol United J*. 2019 Apr;12(1):26-33. doi: 10.21608/puj.2019.7917.1031
- Chen R-X, Lu W-M, Zhu L-P, Lu M-P, Wang M-L, Wang Y-L, et al. Association study on ADAM33 polymorphisms in mite-sensitized persistent allergic rhinitis in a Chinese population. *PLoS One*. 2014 Apr;9(4):e95033. doi: 10.1371/journal.pone.0095033
- Tian H-Q, Chen X-Y, Lu Y, Lu W-M, Wang M-L, Zhao H-L, et al. Association of VDR and CYP2R1 Polymorphisms with Mite-Sensitized Persistent Allergic Rhinitis in a Chinese Population. *PLoS One*. 2015 Jul;10(7):e0133162. doi: 10.1371/journal.pone.0133162
- Tripathi P, Hong X, Caruso D, Gao P, Wang X. Genetic determinants in the development of sensitization to environmental allergens in early childhood. *Immun Inflamm Dis*. 2014 Nov;2(3):193-204. doi: 10.1002/iid3.38
- da Costa Lima Caniatti MC, Marchioro AA, Guilherme ALF, Tsuneto LT. Association of Cytokines in Individuals Sensitive and Insensitive to Dust Mites in a Brazilian Population. *PLoS One*. 2014 Sep;9(9):e107921. doi: 10.1371/journal.pone.0107921
- Tungtrongchitr A, Jumpasri J, Sookrung N, Visitsunthorn N, Tantilipikorn P, Piboonpocanan O, et al. Alteration of -656(G/T) and -607(C/A) polymorphisms in interleukin-18 (IL-18) gene in house dust mite-sensitive allergic rhinitis patients in Thailand. *Genet Mol Res*. 2017 Jul;16(3). doi: 10.4238/gmr16039641
- Lee E, Lee S-Y, Park MJ, Hong S-J. TNF- α (rs1800629) polymorphism modifies the effect of sensitization to house dust mite on asthma and bronchial hyper responsiveness in children. *Exp Mol Pathol*. 2020;115(8):104467. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104467
- Sánchez-Borges M, Fernandez-Caldas E, Thomas WR, Chapman MD, Lee BW, Caraballo L, et al. International consensus (ICON) on: clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. *World Allergy Organ J*. 2017 Apr;10(1):14. doi: 10.1186/s40413-017-0145-4
- Lim FL, Hashim Z, Than LTL, Said SM, Hashim JH, Norbäck D. Asthma, Airway Symptoms and Rhinitis in Office Workers in Malaysia: Associations with House Dust Mite (HDM) Allergy, Cat Allergy and Levels of House Dust Mite Allergens in Office Dust. *PLoS One*. 2015 Apr;10(4):e0124905. doi: 10.1371/journal.pone.0124905
- Li J, Wang H, Chen Y, Zheng J, Wong GWK, Zhong N. House dust mite sensitization is the main risk factor for the increase in prevalence of wheeze in 13- to 14-year-old schoolchildren in Guangzhou city, China. *Clin Exp Allergy*. 2013 Oct;43(10):1171-9. doi: 10.1111/cea.12157
- Demoly P, Broué-Chabbert A, Wesse F, Chartie A. Severity and disease control before house dust mite immunotherapy initiation: ANTARES a French observational survey. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12(1). doi: 10.1186/s13223-016-0119-z
- Sánchez-Borges M, Chacón RS, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Anaphylaxis from ingestion of mites: Pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):31-5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.026
- Levchenko A, Romaniuk L, DuBuske I, Dubuske L.

- Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):AB233. doi: 10.31655/2307-3373-2018-4-19-24
27. Tulic MK, Vivinus-Nébot M, Rekima A, Medeiros SR, Bonnart C, Shi H, et al. Presence of commensal house dust mite allergen in human gastrointestinal tract: a potential contributor to intestinal barrier dysfunction. *Gut*. 2016 May;65(5):757-66. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310523
28. Bush RK, Swenson C, Fahlberg B, Evans MD, Esch R, Morris M, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: results of a US trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Apr;127(4):974-81. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.045
29. Schuttelaar MLA, Coenraads PJ, Huizinga J, De Monchy JG, Vermeulen KM. Increase in vesicular hand eczema after house dust mite inhalation provocation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Contact Dermatitis*. 2013 Feb;68(2):76-85. doi: 10.1111/j.1600-0536.2012.02172.x
30. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020 Feb;13(2):100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080
31. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Gómez RM, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M, et al. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organization J*. 2020 Feb;13(2):100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
32. Cantillo JF, Puerta L, Fernandez-Caldas E, Subiza JL, Soria I, Wöhrl S, et al. Tropomyosins in mosquito and house dust mite cross-react at the humoral and cellular level. *Clin Exp Allergy*. 2018 Oct;48(10):1354-1363. doi: 10.1111/cea.13229
33. Lupinek C, Marth K, Niederberger V, Valenta R. Analysis of serum IgE reactivity profiles with microarrayed allergens indicates absence of de novo IgE sensitizations in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec;130(6):1418-20. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.028
34. Banerjee S, Resch Y, Chen K-W, Swoboda I, Focke-Tejck M, Blatt K, et al. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2015 Jan;135(1):102-109. doi: 10.1038/jid.2014.271
35. Chen K-W, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Horak F, Bunu CP, et al. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):1248-1252. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.048
36. Zuiani C, Custovic A. Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma. *Curr. Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Jun;20(9):50. doi: 10.1007/s11882-020-00948-y
37. van Boven FE, de Jong NW, Braunstahl G-J, van Wijk RG, Arends LR. A meta-analysis of baseline characteristics in trials on mite allergen avoidance in asthmatics: room for improvement. *Clin Transl Allergy*. 2020 Jan;10:2. doi: 10.1186/s13601-019-0306-3
38. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May;141(5):1854-1869. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.001
39. Murray CS, Foden P, Sumner H, Shepley E, Custovic A, Simpson A. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jul;196(2):150-158. doi: 10.1164/rccm.201609-1966OC
40. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Nove A, Arshad SH. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax*. 2012 Dec;67(12):1046-51. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202150
41. Schauer U, Calamelli E, Ricci G. Allergen Avoidance in Allergic. *Front Pediatr*. 2017 May;5:103. doi: 10.3389/fped.2017.00103
42. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May;141(5):1854-1869. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.001
43. Zuiani, C. Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma / C. Zuiani, A. Custovic // *Curr. Allergy Asthma Rep*. – 2020 Jun. – Vol. 20, N 9. – P. 50. doi: 10.1007/s11882-020-00948-y.
44. Canonica GW, Bagnasco D, Ferrantino G, Ferrando M, Passalacqua G. Update on immunotherapy for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Jan;22(1):18-24. doi: 10.1097/MCP.0000000000000227
45. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl 25): 1-101. doi: 10.1111/pai.13189
46. Huang Y, Wang C, Lin X, Lou H, Cao F, Li W, et al. Association between component-resolved diagnosis of house dust mite and efficacy of allergen immunotherapy in allergic rhinitis patients. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:64. doi: 10.1186/s13601-019-0305-4
47. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019 May;74(5):855-873. doi: 10.1111/all.13749
48. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki C, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):831-843. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.1021
49. Schauer U, Bergmann K-C, Gerstlauer M, Lehmann S, Gappa M, Brenneken A, et al. Improved asthma control in patients with severe, persistent allergic asthma after 12 months of nightly temperature-controlled laminar airflow: an observational study with retrospective comparisons. *Eur Clin Respir J*. 2015 Jul;2. doi: 10.3402/ecrj.v2.28531

Submitted 12.06.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Заводник Л.Б. – к.м.н., доцент кафедры теории физической культуры и спортивной медицины, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-9454>;

Хоха Р.Н. – к.м.н., доцент 2-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-1783>;

Хоха А.М. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии и физиологии, Гродненский государственный аграрный университет.

Information about authors:

Zavodnik L.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Theory of Physical Culture & Sports Medicine, Grodno State University named after Yanka Kupala,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-9454>;

Khokha R.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Childhood Diseases No.2, Grodno State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-1783>;

Khokha A.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pharmacology and Physiology, Grodno State Agrarian University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230003, Гродно, ул. Захарова, 32, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, кафедра теории физической культуры и спортивной медицины. E-mail: LeuZavodnik@yandex.ru – Заводник Лев Борисович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230003, Grodno, 32 Zakharova str., Grodno State University named after Yanka Kupala, Chair of Theory of Physical Culture & Sports Medicine. E-mail: LueZavodnik@yandex.ru – Lev B. Zavodnik.